10 - Dược động học đường tiêm tĩnh mạch đa liều

Mục tiêu

1. Tb phương trình nồng độ thuốc theo thời gian và mô tả đồ thị ứng với phương trình này.

2. Tb được cách tính và ý nghĩa của 1 số thông số dược động học đặc trưng: Hệ số tích lũy (R), nồng độ đỉnh (C_{peak}), nồng độ đáy (C_{trough}), hệ số dao động (ϕ) và nồng độ trung bình ở trạng thái cân bằng ($\overline{Cp_{ss}}$).

1. Phương trình nồng độ thuốc theo thời gian:

- Thuốc được đưa tiêm TM đa liều với khoảng cách đưa liều là τ. Nồng độ thuốc sau n lần đưa liều:

+ Nồng độ thuốc của liều thuốc 1:

+ Nồng độ thuốc của liều thuốc 2:

+ Nồng độ thuốc của liều thuốc n:

=> Lượng thuốc trong cơ thể tại thời điểm t:

- Nếu cần khảo sát biến thiên nồng độ thuốc trong khoảng thời gian từ 0 đên τ của liều thứ n → Chuyển gốc tọa độ đến (n-1)τ và ta có: $t_n = t – (n-1)τ$

2. Một số thông số dược động học đặc trưng

2.1. Nồng độ thuốc ở trạng thái cân bằng (Cp_{ss})

- Tỷ số Dost phản ánh khả năng tích lũy của thuốc khi dùng đa liều, phản ánh tỉ số nồng độ thuốc của liều dùng thứ n so với nồng độ thuốc của liều thứ nhất tại cùng thời điểm (tính từ khi bđầu mỗi liều).

+ Khi n tăng → Tỷ số Dost tăng → Nồng độ thuốc nói chung tăng.

+ Khi n dần tới ∞ → Tỷ số Dost dần tới là hằng số.

- Thời gian đạt cân bằng:

+ Đặt f_{ss} là tỉ số giữa nồng độ thuốc của liều thứ n so với nồng độ thuốc ở trạng thái cân bằng Cp_{ss}.

+ Sau khoảng $5t_{1/2}$, nồng độ thuốc đạt 97% nồng độ ở trạng thái cân bằng lý thuyết => Coi thuốc đạt trạng thái cân bằng về mặt thực hành.

2.2. Hệ số tích lũy (R)

- Là tỉ lệ giữa nồng độ thuốc ở trạng thái cân bằng so với nồng độ thuốc ở liều đầu tiên.

- R phản ánh khả năng tích lũy của thuốc khi dùng đa liều. R càng lớn thì nòng độ tại trạng thái cân bằng càng cao (so với liều đầu tiên).

- R phụ thuộc ke hay $t_{1/2}$ và khoảng cách đưa thuốc τ.

+ R tỉ lệ thuận với $t_{1/2}$ => $t_{1/2}$ càng lớn → R càng lớn → Nguy cơ tích lũy cao → Thận trọng.

+ R tỉ lệ nghịch với τ => τ càng lớn (nới rộng) → R càng nhỏ → Hiệu chỉnh liều.

- R không phụ thuộc vào liều.

=> Ứng dụng trong tính liều nạp:

Liều nạp là liều đưa lượng thuốc trong cơ thể ngay từ đầu đạt = lượng thuốc tại trạng thái cân bằng.

2.3. Nồng độ đỉnh và nồng độ đáy.

a. Nồng độ đỉnh

- Là nồng độ cao nhất trong mỗi khoảng đưa thuốc, là nồng độ ngay sau mỗi lần tiêm. Nồng độ này đạt được khi $t_n = 0$ và khi đó nồng độ đỉnh tại liều thứ n là:

- Tại trạng thái cân bằng, Dost → $Dost_{\infty}$ và nồng độ đỉnh $Cpeak_{ss}$ là:

b. Nồng độ đáy

- Là nồng độ thấp nhất trong mỗi khoảng đưa thuốc, là nồng độ cuối khoảng đưa thuốc. Nồng độ này đạt được khi t = τ. Trong lâm sàng, Ctrough được đo ngay trước khi người ta dùng liều mới.

- Tại trạng thái cân bằng, nồng độ đỉnh $Ctrough_{ss}$ là:

2.4. Hệ số dao động

- Hệ số dao động là tỷ lệ nồng độ đỉnh và nồng độ đáy tại trạng thái cân bằng.

- Hệ số dao động phản ánh mức độ dao động của thuốc trong máu khi dùng đa liều.

- ϕ phụ thuộc vào ke ($t_{1/2}$) và khoảng cách đưa thuốc τ:

+ ϕ tỉ lệ nghịch với $t_{1/2}$ => $t_{1/2}$ càng lớn → ϕ càng nhỏ.

+ ϕ tỉ lệ thuận với τ => τ càng lớn (nới rộng) → ϕ càng lớn.

- ϕ không phụ thuộc vào liều.

2.5. Nồng độ trung bình ở trạng thái cân bằng

- Diện tích dưới đường cong trong 1 khoảng liều tại thời điểm cân bằng là:

=> Đây cùng chính là diện tích dưới đường cong khi tiêm tĩnh mạch đơn liều.

=> Nồng độ trung bình tại trạng thái cân bằng là:

- $\overline{Cp_{ss}}$ phụ thuộc liều dùng, thể tích phân bố, hằng số tốc độ thải trừ ke và khoảng cách đưa thuốc τ.

- Do Vd và ke là 2 hằng số => Thay đổi D hoặc τ nên để đạt $\overline{Cp_{ss}}$ mong muốn (pp hiệu chỉnh liều):

+ Giữ nguyên τ => $\overline{\mathrm{Cp}_{ss}} = \frac{1}{\mathrm{Vd.ke.T}}.\mathrm{D}$ => $\overline{Cp_{ss}}$ tỉ lệ thuận với liều dùng.

+ Giữ nguyên liều D, khoảng cách đưa thuốc τ càng lớn thì $\overline{Cp_{ss}}$ càng nhỏ.